

学校编号：10384

分类号：____ 密级____

学号：200125065

UDC _____

学 位 论 文

3-羟基哌啶类化合物的手性合成及 α -羟基吡咯烷 *N*- 不对称羟烷基化反应研究

Studies on the Chiral Synthesis of 3-Hydroxypiperidines
and the Asymmetric α -Hydroxyalkylation of
 α -Hydroxypyrrolidine

冯 陈 国

指 导 教 师：黄培强 教授

申 请 学 位：理 学 硕 士

专 业 名 称：有 机 化 学

论文提交日期：2004 年 8 月

论文答辩日期：2004 年 9 月

学位授予单位：厦 门 大 学

学位授予日期：2004 年 月

答辩委员会主席：郭奇珍 教 授

评 阅 人：陶京朝 教 授

周正洪 副教授

2004 年 9 月

厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其它个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

目 录

摘要	I
ABSTRACT	III
第一章 前言	1
第二章 3-羟基哌啶类化合物的手性合成	6
第一节 文献回顾	6
第二节 合成计划	18
第三节 结果与讨论	21
第三章 α -羟基吡咯烷 N - α 不对称羟烷基化反应研究	37
第一节 文献回顾	37
第二节 合成计划	42
第三节 结果与讨论	43
第四章 结论	56
第五章 实验部分	59
致谢	88

Contents

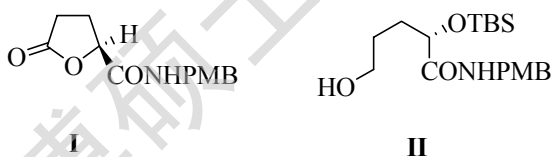
ABSTRACT (in Chinese)	I
ABSTRACT (in English)	III
Chapter 1 Preface	1
Chapter 2 Studies on the chiral synthesis of 3-hydroxypiperidines	6
2.1 Review of Reported Methods.....	6
2.2 Plan of the Research	18
2.3 Results and Discussion	21
Chapter 3 Studies on the asymmetric α-hydroxyalkylation of β-hydrox -<i>pyrrolidine</i>	37
3.1 Review of Reported Methods	37
3.2 Plan of the Research	42
3.3 Results and Discussion	43
Chapter 4 Conclusion	56
Chapter 5 Experimental Section	59
Acknowledgements	88

摘要

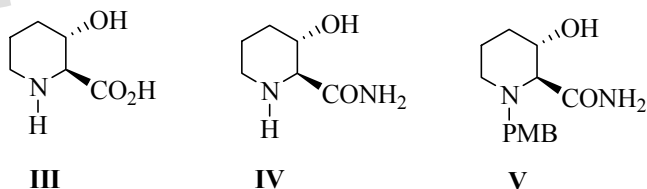
哌啶类生物碱和吡咯烷类生物碱是两类重要的生物碱,由于大多具有重要的生理活性,所以其不对称合成一直吸引人们的兴趣。

本论文的目的在于拓展本实验室基于手性源的不对称合成方法学研究,主要研究从天然的 L-谷氨酸出发不对称合成 3-羟基哌啶类化合物的方法。同时,在实验室已有工作基础上,研究手性吡咯烷碳负离子的形成及反应。取得的主要结果如下:

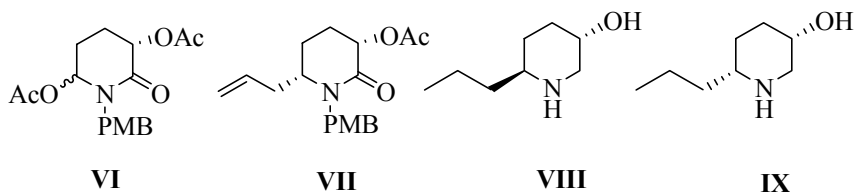
一、从 L-谷氨酸衍生物 **I** 出发,经酸催化开环、叔丁基二甲基硅基保护、酯基还原三步,高产率地合成了重要的手性砌块 **II**,三步总产率 82%。



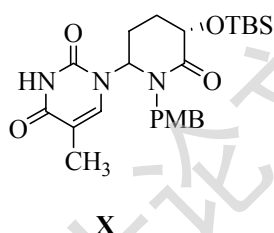
二、从手性合成砌块 **II** 出发,探索了反式-3-羟基哌啶-2-羧酸 **III** 的合成方法,最终完成了其类似物反式-3-羟基哌啶-2-酰胺 **IV** 的合成。通过 **IV** 的前体 **V** 的单晶 X-射线衍射分析,确定了化合物 **IV** 的构型为(2*S*,3*S*)-**IV**。



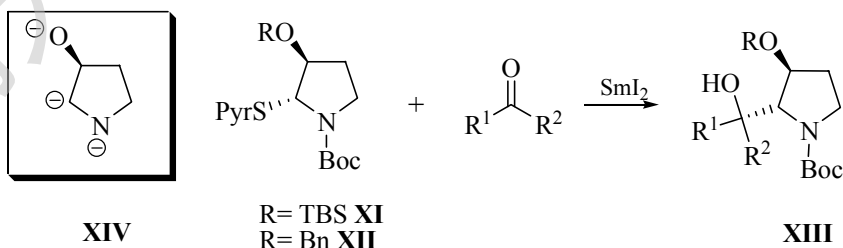
三、从手性合成砌块 **II** 出发,合成了重要中间体 **VI**。路易斯酸催化下烯丙基三甲基硅烷对 **VI** 的取代形成 **VII**(单一立体异构体),表现出进行高度的顺式立体选择性,最终合成了天然产物(+)-pseudoconhydrine **VIII** 的非对映异构体(-)-epi-pseudoconhydrine **IX**。



四、从手性砌块 **II** 出发，经过两步反应，以 48% 的产率合成了含哌啶环的核苷类似物 **X**。



五、在实验室已有工作的基础上，从 (*S*)-苹果酸出发，合成了吡咯烷氮 α -位碳负离子 **XIV** 的等效体 **XI** 和 **XII**。进而研究了 **XI** 与 **XII** 与醛酮亲电试剂在 SmI_2 作用下的类 Barbier 反应，高立体选择性地在 C-2 位得到反式碳-碳键。由此，建立了新的吡咯烷氮 α 位不对称羟烷化方法，为合成复杂天然分子奠定了基础。



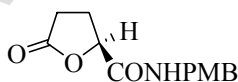
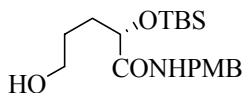
关键词：苹果酸 谷氨酸 吡咯烷 哌啶 碳负离子 二碘化钐
核苷类似物 毒芹碱

ABSTRACT

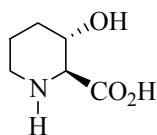
Piperidine and pyrrolidine alkaloids are two important class of alkaloids. The diverse important exhibited by these alkaloids have attracted much synthetic attention. Consequently, a number of asymmetric syntheses of these compounds have been reported.

The aim of this thesis was to develop new synthetic methodology based on the chiral pool L-glutamic acid, with focus on the synthesis of a wide variety of 3-hydroxypiperdines. The other theme of this thesis is generation and reaction of chiral nonracemic pyrrolidine α -N carbanion. The main results are listed as follows:

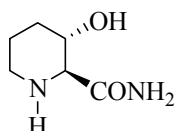
1. Through the acid catalyzed ring opening of lactone **I**, derived from L-glutamic acid, the protection of hydroxyl group with *tert*-butyldimethylsilyl group and reduction of the ester, compound **I** was converted to important chiral building block **II** with good overall yield (3 steps, overall yield 82%).

**I****II**

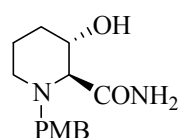
2. Starting from the chiral building block **II**, the synthesis of *trans*-3-hydroxypipercolic acid was undertaken. *Trans*-2-aminocarbonyl-3-hydroxypiperidine **IV** was synthesized. X-Ray crystal analysis of the precursor **V** confirmed the structure of **IV** as (2*S*, 3*S*)-**IV**.



III

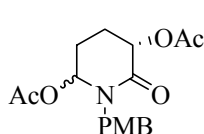


IV

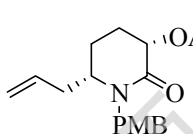


V

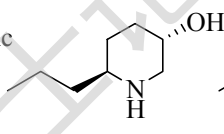
3. Starting from the chiral building block **II**, versatile building block **VI** was prepared. **VII** was prepared via Lewis acid promoted nucleophilic substitution of ester **VI** with allyltrimethylsilane and the substitution showed a high *cis*-diastereoselectivity (approximately 100%). LiAlH_4 reduction followed by catalytic hydrogenation of **VII** afforded (-)-*epi*-pseudoconhydrine **IX** in an overall yield of 10% from **II**.



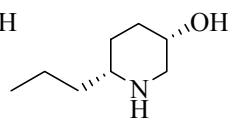
VI



VII

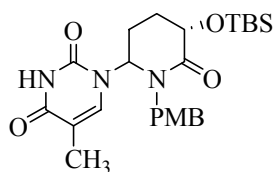


VIII



IX

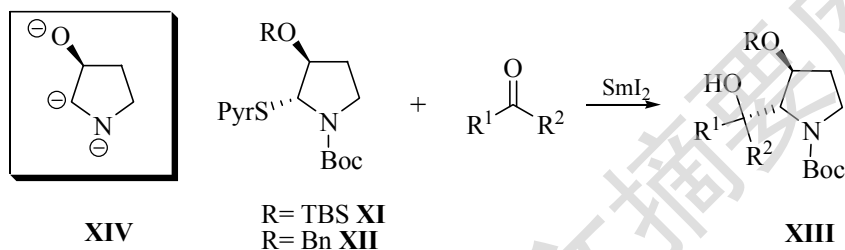
4. Starting from the chiral building block **II**, nucleoside analogues **X** was prepared in two steps in 48% yield from **II**.



X

5. Starting from (*S*)-malic acid, pyrrolidines **XI** and **XII** were synthesized in view of their use as synthetic equivalents to **XIV**. SmI_2 -promoted reductive metallation of pyridyl sulfides **XI** and **XII** followed by addition of ketones or aldehydes under Barbier conditions were studied. The results showed that the reaction proceeded with high *trans*-diastereoselectivity (C-2 and C-3) at the

newly formed chiral center (only *trans*-diastereomers were obtained). Thus, a new method for the asymmetric hydroxyalkylation at the α -position of pyrrolidine has been developed, which will find application to the synthesis of complex compounds.



Key words: malic acid, glutamic acid, samarium diiodide, pyrrolidine, carbanion, nucleoside analogues, pseudoconhydrine

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 引言

天然产物化学是研究从动植物和微生物中进行有机分子的分离纯化、理化性质、结构表征、生源途径、功能、生物活性、天然有机分子结构的修饰改造、全合成和构效关系等的分支科学。作为从分子水平上认识自然、揭示自然奥秘的重要学科之一,天然产物化学不仅对人们认识生命过程和自然界的各种生命现象的本质和规律起着重要作用,而且为人们的健康和合理利用生物资源,保护生存环境作出了巨大贡献^[1]。

大自然丰富多彩的生物体为天然产物化学提供了无尽的研究源泉,在众多的研究内容中,生物碱研究是其中非常重要的内容之一。生物碱是生物体内一类含氮有机碱性化合物的总称,主要存在于植物界,此外海洋生物、微生物及两栖动物和昆虫次生代谢产物中也发现了许多生物碱。自从十九世纪发现第一个生物碱吗啡以来,至今已经从自然界中发现了超过 6000 种的生物碱。生物碱类化合物大多具有重要生物活性,很多具有重要的药用价值。比如麻黄中分离的止咳成分麻黄碱,长春花中的抗癌成分长春碱,萝芙木中的降高血压成分利血平,植物番木鳖或云南马钱子种子中可用于治疗瘫痪、神经麻痹的成分马钱子碱^[2](图 1.1)。

天然产物的合成一直是有机化学中极为重要的研究领域。一方面,天然产物的全合成是确定复杂天然产物化学结构的最直接和有力的方法。虽然现在各种分析测试手段发生了日新月异的进步,但全合成仍然具有独特权威的作用,尤其是对那些只能从自然界获得很微量的天然产物。例如美国第二个蟑螂信息素 periplanone A,对其结构的争议了长达 11 年,最终通过全合成确定了其结构^[3]。另一方面,人们在研究天然产物结构的同时也研究了他们的结构和功效的关系,通过结构改造,寻找活性更高,功能更好的分子。如在药物研究中,经常通过对天然分子的改造,寻找更高疗效,更小副作用,

便于大量生产的新型化合物。奎宁化学结构的确证促进了人们合成氯奎等新的抗疟药物，古柯碱的研究导致了局部麻醉药物普鲁卡因的合成^[4](图 1.2)。二十世纪天然产物合成成果辉煌，许多复杂的天然产物被合成出来，但是和大自然的无限创造力相比，我们的认识能力还是那么地有限，还需要不断向前探索。与此同时，新世纪有机合成化学和材料、医药、生物等学科的交叉更是为天然产物合成化学的发展提供了机遇和挑战。

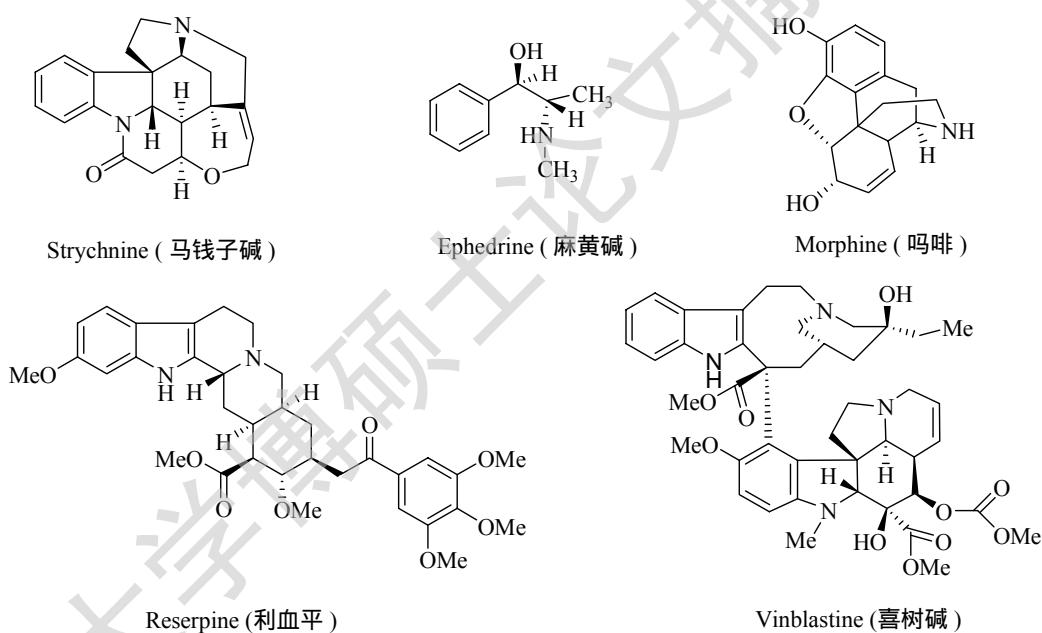


图 1.1

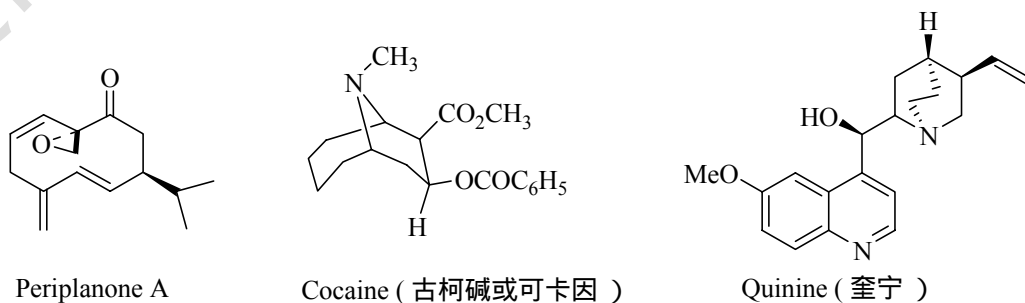


图 1.2

本实验室近年来一直致力于吡咯烷类和哌啶类生物碱的不对称合成研究。从天然的苹果酸、谷氨酸等天然手性源出发,已经发展了一系列灵活多用的合成路线,完成了许多生物碱和其类似物及人工设计分子的合成。从(*S*)-苹果酸出发,基于手性砌块苹果酰亚胺 **3**,完成了吡咯里西啶酮 pyrrolam A **4**^[5]和抗精神病药物依莫必利 **6**^[6]的手性片段合成,以及茴香霉素 **5**^[7]形式上的全合成。借鉴苹果酸研究的成功,从 L-谷氨酸出发,合成了手性砌块 **8**,继而合成了抗疟疾药物常山碱 **7**^[8]、抗风湿药物(2*S*, 3*S*)-L-733,060 **9**和(2*S*, 3*S*)-CP-99,994 **10**^[9]等哌啶类生物活性物质(图 1.3)。

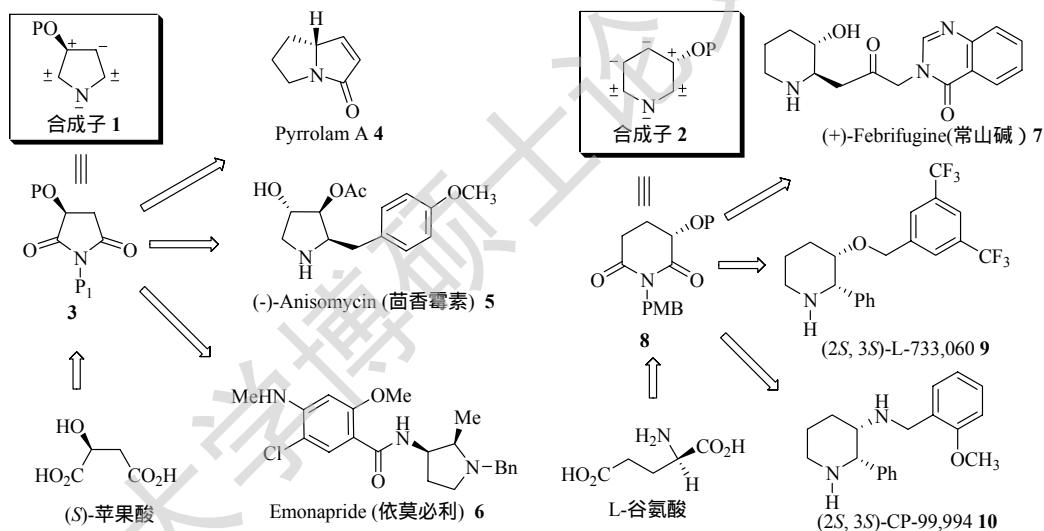


图 1.3

本论文的目标

本论文拟在实验室已有工作的基础上进行进一步的探索,研究目标依据起始的手性源不同分为两个部分:以 L-谷氨酸为手性源的合成研究和以 L-

苹果酸为手性源的合成方法研究。具体目标如下：

1. 从天然、廉价的 L-谷氨酸为手性源出发，研究 3-羟基哌啶-2-羧酸 **11**、pseudoconhydrine **12** 和核苷类似物 **13** 的不对称合成，探索一条新的灵活、多用的合成路线合成 3-羟基哌啶类化合物(图 1.4)。

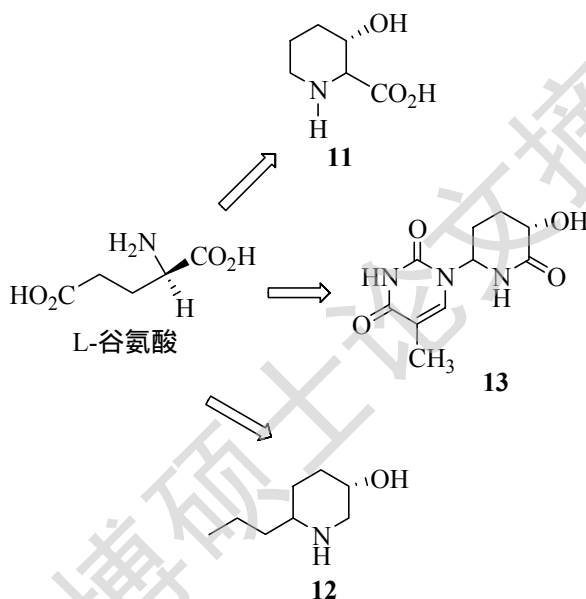


图 1.4

2. 从天然的(*S*)-苹果酸出发，合成活性中间体 **14**，研究其在 SmI_2 促进下的氮 α -位碳负离子加成反应，为不对称合成一些重要的天然分子奠定基础(图 1.5)。

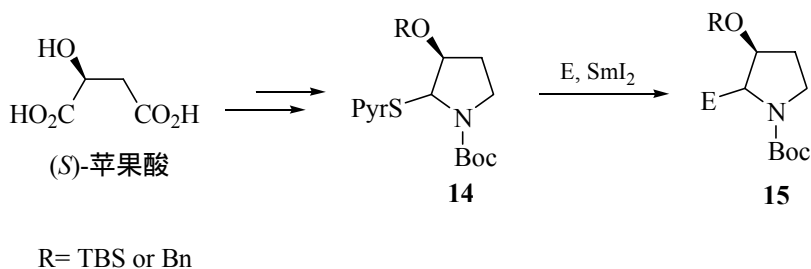


图 1.5

参考文献

- [1] 杜灿屏等编, 21 世纪有机化学发展战略, 化学工业出版社, 2002.
- [2] 马养民, 傅建熙, 生物碱的研究概况, *陕西林业科技*, 1997, 75-79.
- [3] 黄培强, 靳立人, 陈安齐, *有机合成*, 高等教育出版社, 2004.
- [4] 汪秋安, 刘吉开, 药用天然产物化学研究现状和和发展, *大自然的探索*, 1998, 17, 63-67.
- [5] Huang, P. Q.; Chen, Q.F.; Chen, C. L.; Zhang, H. K. Asymmetric synthesis of (-)-(R)-pyrrolam A starting from (S)-malic acid, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3809-3317.
- [6] Huang, P. Q.; Wang, S. L.; Zheng, H.; Fei, X. S. First asymmetric synthesis of (2R, 3R)-3-amino-1-benzyl-2-methylpyrrolidine via a highly diastereoselective reductive alkylation, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 271-272.
- [7] Huang, P. Q.; Zheng, X. An improved formal total synthesis of (-)-anisomycin, *Arkivoc* **2003**, 7-14.
- [8] Huang, P. Q.; Wei, B. G.; Ruan, Y. P. Asymmetric synthesis of antimalarial alkaloids (+)-febrifugine and (+)-isofebrifugine, *SynLett.* **2003**, 1663-1667.
- [9] Huang, P. Q.; Liu, L. X.; Wei, B. G.; Ruan, Y. P. Asymmetric synthesis of (+)-L-733, 060 and (+)-CP-99, 994 based on a new chiral 3-piperidinol synthon, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1927-1929.

第二章 3-羟基哌啶类化合物的合成研究

第一节 文献回顾

3-羟基哌啶骨架存在于许多天然产物，例如 deoxocassine^[1]，desoxoprosophilline^[2]，prosopinine^[3]，febrifugine(常山碱) 7^[4]，hydroxysedamine^[5](图 2.1.1)。其中很多已经被发现具有重要的生理活性，如常山碱 7 具有强抗疟疾活性，prosopinine 具有抗生活性和麻醉活性。因此，3-羟基哌啶类化合物的合成引起了人们极大的兴趣。以下的文献回顾仅限于本论文涉及的目标分子。

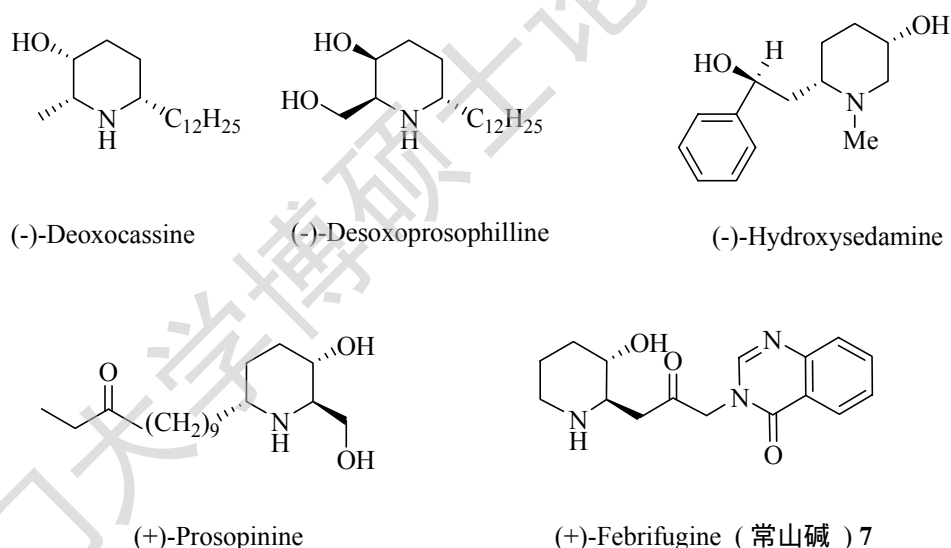


图 2.1.1

一、3-羟基哌啶-2-羧酸的合成研究

3-羟基哌啶-2-羧酸 16，作为六元环 α -氨基酸，可以看成是构象固定的丝氨酸衍生物或者是羟基脯氨酸的类似物，其潜在的生理活性引起人们的兴趣。在很多天然产物中也存在此类亚结构，例如抗肿瘤抗生素 tetrazomine

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库